

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-215943

(43)Date of publication of application : 15.08.1995

(51)Int.Cl.

C07D233/60
C07D233/60
A61K 31/415
A61K 31/415
A61K 31/415
C07D233/61
C07D235/08
C07D409/06
C07D409/14

(21)Application number : 06-319355

(71)Applicant : KYORIN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 29.11.1994

(72)Inventor : MIYAJI HIROYUKI

OKAZAKI TAKASHI

KIYOTA HIROMI

SEGAWA MITSURU

(30)Priority

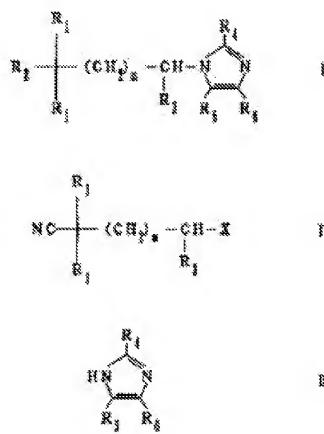
Priority number : 05341467 Priority date : 10.12.1993 Priority country : JP

(54) NEW IMIDAZOLE DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new derivative usable as a cholinergic blocking agent, especially a selective muscarinic receptor antagonistic agent and useful for the treatment of functional disorder of bowel, bladder, etc.

CONSTITUTION: This imidazole derivative(salt) is expressed by formula I [R1 is a (substituted) phenyl or a thiienyl; R2 is cyano, OH, carboxyl, etc.; R3 is H or a lower alkyl; R4 to R6 each is H, a (substituted) lower alkyl or a cycloalkyl; R5 and R6 may form a condensed benzene ring; m is 1-6], e.g. 5-(2- methyl-1-imidazolyl)-2,2-diphenylpentanitrile. For example, the derivative of formula I wherein R2 is cyano can be produced by



reacting a compound of formula II (X is an eliminable group) with a compound of formula III.

(51) Int.Cl.[®]
C 0 7 D 233/60
A 6 1 K 31/415

識別記号
1 0 3
1 0 4
ACD
ACJ
ACV

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数25 FD (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-319355
(22) 出願日 平成6年(1994)11月29日
(31) 優先権主張番号 特願平5-341467
(32) 優先日 平5(1993)12月10日
(33) 優先権主張国 日本(JP)

(71) 出願人 000001395
杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
(72) 発明者 宮地 弘幸
埼玉県加須市大字久下1676-41
(72) 発明者 岡崎 敏
栃木県下都賀郡野木町友沼4905-2
(72) 発明者 清田 博己
栃木県下都賀郡野木町友沼6096 南友沼寮
(72) 発明者 澤川 滉
埼玉県大宮市中川1594-5
(74) 代理人 弁理士 美浦 清

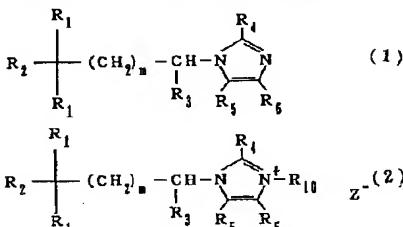
(54)【発明の名称】新規イミダゾール誘導体及びその製造法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】選択的ムスカリン拮抗物質としてのイミダゾール誘導体の開発。

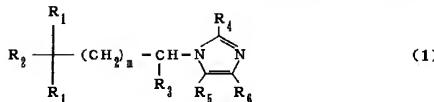
【構成】一般式(1)又は(2)で表されるイミダゾール誘導体及びその製剤上許容され得る塩、それらの製造法、ならびに当該化合物及びその製剤上許容され得る塩を含有するコリン作動性受容体拮抗薬組成物。

R₄, R₅ 及びR₆ はH、(置換)低級アルキル、(置換)シクロアルキル；R₇, R₈ は水素原子又は低級アルキル；R₉ は低級アルキル；乙はハロゲン原子を表し、あるいは、R₅ 及びR₆ はその位置でベンゼン環と縮環しても良く、R₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖を形成してもよい。mは1~6の整数である]

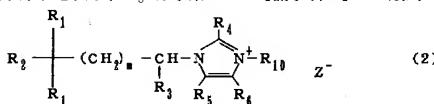


[式中、R₁ は(置換)フェニル又は(置換)チエニル；R₂ は-CN, -OH, -COOH, -CONR₇ R₈ 又はCOOR₉ ; R₃ はH又は低級アルキル；

【特許請求の範囲】



〔式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、C(=O)R₇ R₈ 基（式中、R₇ 、R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉ 基（式中、R₉ は低級アルキル基を表す）を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄ 、R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅ 、R₆ の位置でベンゼン環と縮環しても良く、mは1から6の整数を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

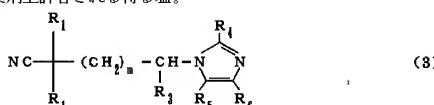


〔式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、C(=O)R₇ R₈ 基（式中、R₇ 、R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉ 基（式中、R₉ は低級アルキル基を表す）を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄ 、R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅ 、R₆ の位置でベンゼン環と縮環しても良く、R₁₀ は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、mは1から6の整数を表し、Z⁻はハロゲン原子を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項3】 R₁ がフェニル基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項4】 R₄ が低級アルキル基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項5】 R₂ がシアノ基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。



〔式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄ 、R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又は

【請求項1】 一般式（1）

原子又は低級アルキル基を表し、R₄ 、R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅ 、R₆ の位置でベンゼン環と縮環しても良く、mは1から6の整数を表す〕で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項2】 一般式（2）

【請求項6】 R₂ がアミド基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項7】 R₂ が水酸基である請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項8】 5-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルベンタンニトリルである請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

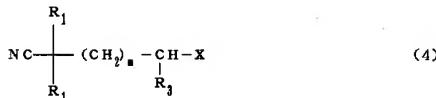
【請求項9】 6-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルヘキサンニトリルである請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項10】 4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミドである請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項11】 4-(2-イソプロピル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミドである請求項1記載のイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩。

【請求項12】 一般式（3）

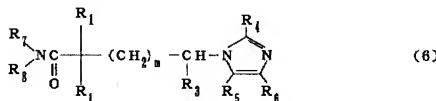
シクロアルキル基を表すか、又はR₅ 、R₆ の位置でベンゼン環と縮環しても良く、mは1から6の整数を表す〕で表される化合物及びそれらの塩を製造するにあたり、一般式（4）



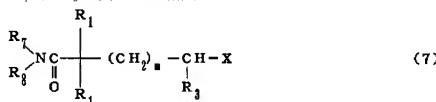
[式中、R₁、R₃ 及びmは前述の通りであり、Xは脱



[式中、R₄、R₅ 及びR₆ は前述の通りである]で表される化合物を反応させることを特徴とする製造法。



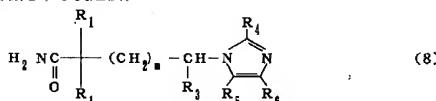
[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆ の位置でベンゼン環と縮環しても良く、R₇、R₈ は同一又は相異



[式中、R₁、R₃、R₇、R₈ 及びmは前述の通りであり、Xは脱離基を表す]で表される化合物に、一般式



[式中、R₄、R₅ 及びR₆ は前述の通り]で表される化合物を反応させることを特徴とする製造法。



[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又は

離基を表す]で表される化合物に、一般式(5)

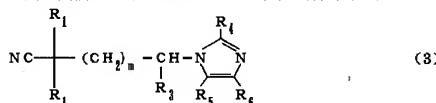
【請求項13】 一般式(6)

なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇、R₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良く、mは1から6の整数を表す]で表される化合物及びそれらの塩を製造するにあたり、一般式(7)

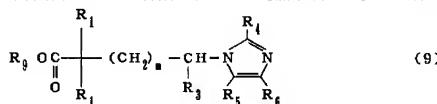
(5)

【請求項14】 一般式(8)

シクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆ の位置でベンゼン環と縮環しても良く、mは1から6の整数を表す]で表される化合物及びそれらの塩を製造するにあたり、一般式(3)



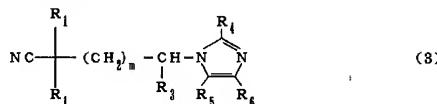
[式中、R₁ , R₃ , R₄ , R₅ , R₆ 及びmは前述の通り]で表される化合物を加水分解することを特徴とする



[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄ , R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又は

シクロアルキル基を表すか、又はR₅ , R₆ の位置でベ

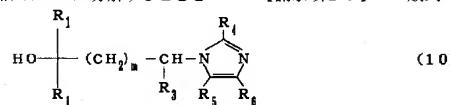
ンゼン環と縮環ても良く、R₉ は低級アルキル基を表し、mは1から6の整数を表す]で表される化合物を製造するにあたり、一般式 (3)



[式中、R₁ , R₃ , R₄ , R₅ , R₆ 及びmは前述の通り]で表される化合物を加アルコール分解することを

特徴とする製造法。

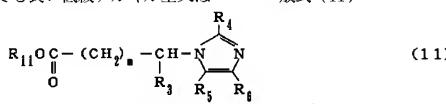
【請求項16】 一般式 (10)



[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄ , R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又は

シクロアルキル基を表すか、又はR₅ , R₆ の位置でベ

ンゼン環と縮環ても良く、mは1から6の整数を表す]で表される化合物及びその塩を合成するにあたり、一般式 (11)



[式中、R₃ , R₄ , R₅ , R₆ 及びmは前述の通りであり、R₁₁ は低級アルキル基を表す]で表される化合物

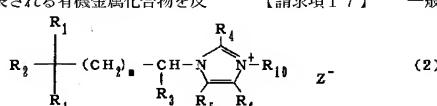
に一般式 (12)



[R₁ は前述の通りであり、Yはリチウム又はマグネシウムハロゲニドを表す]で表される有機金属化合物を反

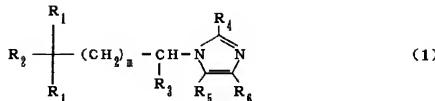
応させることを特徴とする製造法。

【請求項17】 一般式 (2)



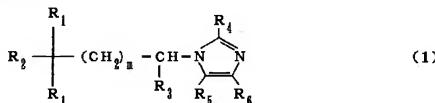
[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇R₈ 基(式中、R₇ , R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い)又はCOOR₉ 基(式中、R₉ は低級アルキル基を表す)を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄ , R₅ 及びR₆ は

同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅ , R₆ の位置でベンゼン環と縮環ても良く、R₁₀ は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、mは1から6の整数を表し、Zはハロゲン原子を表す]で表される化合物を製造するにあたり、一般式 (1)

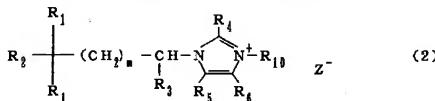


[式中、 R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 ， R_6 及び m は
 $R_{10} = Z$

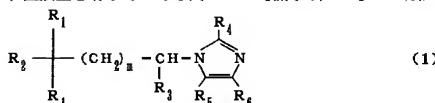
〔式中、R₁₀及び乙は前述の通り〕で表される化合物を反応させることを特徴とする製造法。



[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇ R₈ 基（式中、R₇、R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでも良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉ 基（式中、R₉ は低級アルキル基を表す）を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅ 及びR₆ は



[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇ R₈ 基（式中、R₇、R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉ 基（式中、R₉ は低級アルキル基を表す）を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い



[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇ R₈ 基（式中、R₇、R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでも良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉ 基（式中、R₉ は低級アルキル基を表す）を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅ 及びR₆ は

前述の通り] で表される化合物に一般式 (13)
 (13)

【請求項18】 一般式(1)

同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆の位置でベンゼン環と縮環しても良く、mは「1から6の整数を表す」で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有するコリン作動性受容体拮抗薬として有用な薬剤組成物。

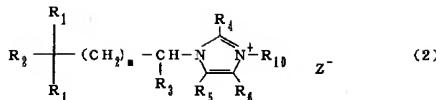
【請求項19】 一般式(2)

い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆の位置でベンゼン環と縮環しても良く、R₁₀は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラカルキル基を表し、mは1から6の整数を表し、乙はハログン原子を表す」で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有するコリン作動性受容体拮抗薬として有用な薬剤組成物

【請求項20】 一般式(1)

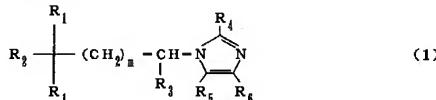
同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又は R_5 、 R_6 の位置でベンゼン環と縮環しても良く、 m は「1から6の整数を表す」で表されるイミダゾール誘導体及びその葉剤上許容され得る塗及び葉剤上許容される担体を含み有する排尿陰性治療用の葉剤組成物。

【請求項21】 一般式(2)



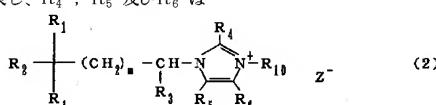
[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇ R₈ 基（式中、R₇，R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉ 基（式中、R₉ は低級アルキル基を表す）を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄，R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅，R₆ の位置でベンゼン環と縮環しても良く、R₁₀ は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、mは1から6の整数を表し、Zはハログン原子を表す]で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する排尿障害治療用の薬剤組成物。

【請求項22】 一般式（1）



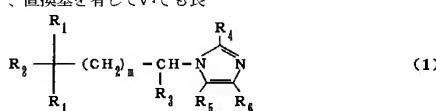
[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇ R₈ 基（式中、R₇，R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉ 基（式中、R₉ は低級アルキル基を表す）を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄，R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅，R₆ の位置でベンゼン環と縮環しても良く、mは1から6の整数を表す]で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する過敏性腸症候群治療用の薬剤組成物。

【請求項23】 一般式（2）



[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇ R₈ 基（式中、R₇，R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉ 基（式中、R₉ は低級アルキル基を表す）を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄，R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅，R₆ の位置でベンゼン環と縮環しても良く、R₁₀ は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、mは1から6の整数を表し、Zはハログン原子を表す]で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する過敏性腸症候群治療用の薬剤組成物。

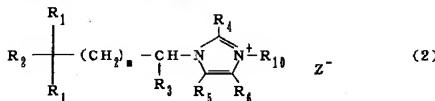
【請求項24】 一般式（1）



[式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇ R₈ 基（式中、R₇，R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、

又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉ 基（式中、R₉ は低級アルキル基を表す）を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄，R₅ 及びR₆ は

同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆の位置でベンゼン環と縮環しても良く、mは1から6の整数を表す】で表されるイミダゾール誘導体



【式中、R₁は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇R₈基（式中、R₇、R₈は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇とR₈はヘテロ原子を含んでいても良いアルケレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉基（式中、R₉は低級アルキル基を表す）を表し、R₃は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅及びR₆は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆の位置でベンゼン環と縮環しても良く、R₁₀は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアルキル基を表し、mは1から6の整数を表し、Z-はハロゲン原子を表す】で表されるイミダゾール誘導体及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する慢性気道閉塞性疾患治療用の薬剤組成物。

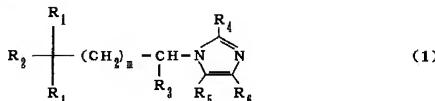
【発明の詳細な説明】

【0001】

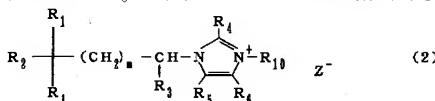
【産業上の利用分野】本発明は、医薬品として有用な新規イミダゾール誘導体に関し、更に特定すれば、抗コリン薬とりわけ選択性のあるムスカリン受容体拮抗薬であるイミダゾール誘導体、その製造方法並びにそれを含有する薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】抗コリン薬は鎮痙作用及び抗分泌作用を



【式中、R₁は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇R₈基（式中、R₇、R₈は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇とR₈はヘテロ原子を含んでいても良いアルケレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉基（式中、R₉は低級アルキル基を表す）を表し、R₃は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅及びR₆は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆の位置でベンゼン環と縮環しても良く、mは1から6の整数を表す】又は一般式（2）



及びその薬剤上許容され得る塩及び薬剤上許容される担体を含有する慢性気道閉塞性疾患治療用の薬剤組成物。

【請求項25】 一般式（2）

有し、腸や膀胱等の機能障害の治療薬としての有用性を有している。現在、抗コリン薬としては、アトロビンのようなアルカロイド類、オキシブチニンや臭化プロパンテリンのようなアミノアルカノールエステル類及びその四級アミノウム塩などが知られており、これらはムスカリン性アセチルコリン受容体の遮断薬である。しかし、これら化合物の拮抗作用には臓器選択性が乏しいために副作用の発現が問題となっている。そのため、臨床の場においては、選択性の高い抗コリン薬の開発が望まれている。

【0003】また、置換基としてイミダゾール基を有するムスカリン受容体拮抗薬としては、5-[1-(イミダゾール)メチル]-3,3-ジ置換-2(3H)-フルノン誘導体の報告（特開平4-103581号公報）があるが、本発明の発明化合物とは構造を異にするものであり、効力的にも満足できるものではない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、心臓のムスカリン受容体よりも、平滑筋のムスカリン受容体に対する選択性が高く、強力な拮抗作用を有する薬物を提供するためのものである。

【0005】

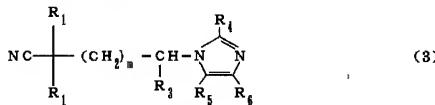
【課題を解決するための手段】本発明者は、上述の目的のためイミダゾール誘導体に着目し、観察研究を重ねた結果、一般式（1）

中、R₉は低級アルキル基を表す）を表し、R₃は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅及びR₆は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆の位置でベンゼン環と縮環しても良く、mは1から6の整数を表す】又は一般式（2）

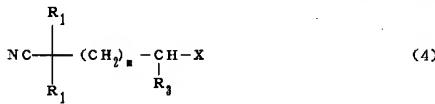
〔式中、R₁ は置換基を有していても良いフェニル基又はチエニル基を表し、R₂ はシアノ基、水酸基、カルボキシル基、CONR₇R₈ 基（式中、R₇、R₈ は同一又は相異なって水素原子又は低級アルキル基を表すか、又はR₇ とR₈ はヘテロ原子を含んでいても良いアルキレン鎖で環を形成しても良い）又はCOOR₉ 基（式中、R₉ は低級アルキル基を表す）を表し、R₃ は水素原子又は低級アルキル基を表し、R₄、R₅ 及びR₆ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していても良い低級アルキル基又はシクロアルキル基を表すか、又はR₅、R₆ の位置でベンゼン環と縮環しても良く、R₁₀ は低級アルキル基又は置換基を有していても良いアラルキル基を表し、m は1から6の整数を表し、Z はハロゲン原子を表す〕で表されるイミダゾール誘導体が、強い抗コリン作用、とりわけ消化管、気管、膀胱等の平滑筋のムスカリ受容体に選択的に強力な拮抗作用を有することを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0006】そのため、本発明化合物は、過敏性腸症候群、憩室疾患、機能性下痢、食道無弛緩症、噴門痙攣等の消化管自動運動性障害治療、胆道、尿道の痙攣、尿失禁等の治療、慢性気道閉塞性疾患の治療等の医薬用途に有用である。

【0007】本発明において示されるフェニル基の「置換基」とはハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ



〔式中、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆ 及びm は前述の通り〕で示される化合物は一般式（3）



〔式中、R₁、R₃ 及びm は前述の通りであり、X は脱離基を表す〕で示される化合物に一般式（5）



〔式中、R₄、R₅ 及びR₆ は前述の通り〕で表される化合物を、好ましくは塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

【0015】ここで「脱離基」としてはハロゲン、メタシヌルホニルオキシ基等の脂肪族スルホニルオキシ基又はトルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0016】反応は、ジメチルホルムアミド、N-メチ

基、ニトロ基、フェニル基等が挙げられる。「ハロゲン」としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0008】「低級アルキル基」とはメチル、エチル、イソブロピル等の直鎖又は分枝状の炭素数1から6のものが挙げられる。

【0009】「低級アルコキシ基」とはメトキシ基、エトキシ基、イソブロボキシ基等、酸素原子に直鎖又は分枝状の炭素数1から6のアルキル基が結合したものが挙げられる。

【0010】「低級アルキル基の置換基」としてはハロゲン、低級アルコキシ基、水酸基、フェニル基等が挙げられる。

【0011】「シクロアルキル基」とはシクロプロビル、シクロヘキシル等、炭素数3から8の脂環式炭化水素が挙げられる。

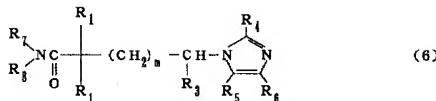
【0012】「アラルキル基」とはベンジル、フェニルエチル等の、置換基を有していても良いフェニル基に直鎖状又は分枝状の炭素数1から6のアルキレン基が結合したもののが挙げられる。

【0013】「ヘテロ原子」とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子が挙げられる。

【0014】本発明において、一般式（3）

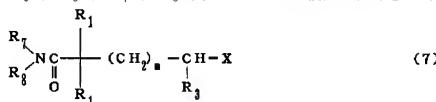
ルビロリドン、N、N'-ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、キシリソ等の有機溶媒中で、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン、ビリジン等の有機塩基の存在下に0から200°Cで、好ましくは60から150°Cで実施され得る。

【0017】また、本発明において、一般式（6）



〔式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び

m は前述の通り〕で示される化合物は一般式(7)



〔式中、 R_1 、 R_3 、 R_7 、 R_8 及び m は前述の通りで
あり、 X は脱離基を表す〕で示される化合物に一般式

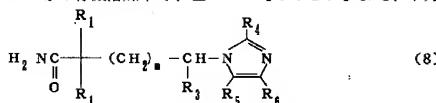


〔式中、 R_4 、 R_5 及び R_6 は前述の通り〕で示される
化合物を、好ましくは塩基の存在下に反応させること
により製造することができる。

【0018】反応は、ジメチルホルムアミド、N-メチ
ルビロリドン、N、N' -ジメチルイミダゾリジノン、
ジメチルスルホキシド、キシレン等の有機溶媒中で、塩

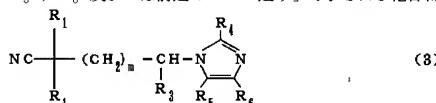
基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカ
リ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金
属炭酸塩等の無機塩基、又はトリエチルアミン、ピリジ
ン等の有機塩基の存在下に0から200°Cで、好ましくは
60から150°Cで実施され得る。

【0019】また、本発明において、一般式(8)



〔式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の

通り〕で示される化合物は一般式(3)

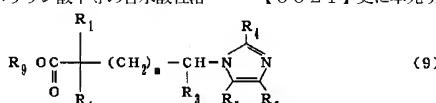


〔式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の
通り〕で表される化合物を加水分解することにより製造
することができる。

【0020】反応は硫酸、ポリリン酸中等の含水酸性溶

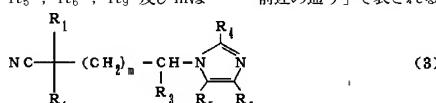
液中か、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の含
水アルカリ性水溶液中で0から150°Cで、好ましくは10
0から150°Cで実施され得る。

【0021】更に本発明において、一般式(9)



〔式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 及び m は

前述の通り〕で表される化合物は一般式(3)

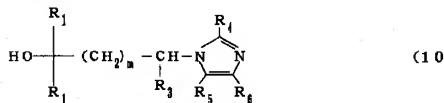


〔式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び m は前述の

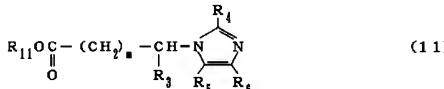
通り〕で表される化合物を加アルコール分解することに

より製造することができる。

【0022】反応は硫酸等の無機酸又はp-トルエンスルホン酸等の有機酸の存在下、含水アルコール中で0か



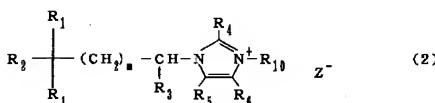
[式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及びmは前述の通り]で表される化合物は一般式(11)



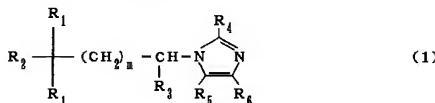
[式中、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及びmは前述の通りであり、 R_{11} は低級アルキル基を表す]で表される化合物



【式中、 R_1 は前述の通りであり、Yはリチウム又はマグネシウムハロゲニドを表す】で表される化合物を不活性ガス中で反応させることにより製造することができる。



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{10} 及びmは前述の通りであり、Zはハロゲン原子を表す]で表される化合物は一般式(1)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及びmは前述の通りであり、 R_{10} -Z

【式中、 R_{10} 及びZは前述の通り】で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0025】反応は、アセトン、エタノール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で、0から100°Cで実施され得る。

【0026】なお、本発明のイミダゾール誘導体においては、不育炭素があるものについては光学異性体が存在するが、これらの異性体及び混合物はいずれも本発明に包含されるものである。

【0027】本発明の新規化合物は薬学的に許容し得る無機酸、例えは塩酸、硫酸、溴化水素酸、リン酸、あるいは有機酸、例えはマレイン酸、フマル酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、ベンゼンスルホン酸等を常法に従って作用させることにより酸付加塩とすることができる。

【0028】更に本発明の新規化合物の投与形態としては、例えは錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、吸入剤、

ら150°Cで、好ましくは100から150°Cで実施され得る。

【0029】更に本発明において、一般式(10)

(10)

通り】で表される化合物は一般式(11)

(11)

と一般式(12)

(12)

【0024】反応は乾燥したテトラヒドロフラン、エーテル中で、-78から30°Cで実施され得る。更に、一般式(2)

表される化合物は一般式(1)

前述の通り】で表される化合物と一般式(13)
(13)

又はシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは座剤等による非経口投与を挙げることができる。

【0029】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳細に説明する。

【0030】(実施例1) 4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチロニトリル塩酸塩
【0031】4-プロモ-2,2-ジフェニルブチロニトリル(3.00g, 10.0mmol)、2-メチルイミダゾール(2.46g, 30.0mmol)、トリエチルアミン(1.40ml, 1.0mmol)及びジメチルホルムアミド(50ml)を混合し、封管中150°Cにて30時間加熱攪拌した。次に反応液を水中に移し、ベンゼン抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒；ジクロロメタン：エタノール=10:1)にて精製し、塩化水素エーテル溶液にて

塩酸塩化した後、酢酸エチルより再結晶化し、2.60gの標題化合物を無色粉末として得た。収率77%。

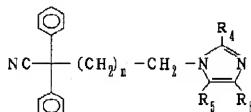
【0032】融点：157~158.5°C

元素分析値(%) C₂₀N₁₉N₃ · HC 1 · H₂Oとして

計算値 C: 67.50 H: 6.23 N: 11.81

実測値 C: 67.55 H: 6.21 N: 11.99

【0033】¹H-NMR (CDCl₃, δ) 7.35~



実施例	R ₄	R ₅	R ₆	m	塩 (沸点)	組成式	元素分析(%) 計算値/分析値
2	C ₂ H ₅	H	H	1	HCl 140~ 141.5	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ · HCl · 1/5H ₂ O	C: 70.95 H: 6.35 N: 11.82 70.89 6.45 11.98
3	1-C ₄ H ₉	H	H	1	— (230) 0.4mmHg	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ · 1/5H ₂ O	C: 79.34 H: 6.08 N: 12.62 79.47 6.04 11.57
4	H	H	H	1	— (210) 0.4mmHg	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ · 1/5H ₂ O	C: 78.43 H: 6.03 N: 14.44 78.66 6.20 14.23
5	H	CH ₃	CH ₃	1	HCl 162~ 165	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ · HCl	C: 71.68 H: 6.30 N: 11.94 71.34 6.35 11.89
6	H	-CH=CH-CH=CH-	—	1	HCl 165~ 169	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ · HCl · 1/10H ₂ O	C: 73.53 H: 5.42 N: 11.19 73.44 5.57 11.16
7	CH ₃	H	H	2	— 123~ 124	C ₂₁ H ₂₁ N ₃	C: 79.97 H: 6.71 N: 11.32 80.09 6.78 11.15
8	CH ₃	H	H	3	HCl 166~ 157	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ · HCl · 1/2H ₂ O	C: 70.48 H: 6.71 N: 11.21 70.19 6.64 11.09
9	c-C ₄ H ₉	H	H	1	— (230) 0.7mmHg	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ · 1/10H ₂ O	C: 80.26 H: 6.49 N: 12.76 80.17 6.56 12.67
11	CH ₃ OCH ₂ -	H	H	1	— 124~ 126	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O	C: 76.11 H: 6.39 N: 12.68 76.11 6.40 12.29

【0036】(実施例11) 4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルブチルアミド

【0037】4-(2-メチル-1-イミダゾリル)-2, 2-ジフェニルブチロニトリル(7.83g, 26.0mmol)と70%硫酸(50ml)を混合し、140~150°Cにて40分攪拌した。反応液をアルカリ性とし、クロロホルムとエタノールの混合溶媒(5:1)で抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶化し、2.02gの標題化合物を無色針状晶として得た。収率32%。

【0038】融点：189~190°C

元素分析値(%) C₂₀H₂₁N₃Oとして

7.42 (10H, m)、6.90 (1H, s)、6.77 (1H, s)、3.90~3.94 (2H, m)、2.75~2.79 (2H, m)、2.25 (3H, s)

【0034】(実施例2~10)実施例1の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表1)。

【0035】

【表1】

計算値 C: 75.21 H: 6.63 N: 13.16

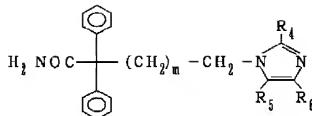
実測値 C: 74.98 H: 6.80 N: 13.00

【0039】¹H-NMR (CDCl₃, δ) 7.31~7.42 (10H, m)、6.85 (1H, s)、6.73 (1H, s)、5.49 (1H, s)、5.33 (1H, s)、3.77~3.82 (2H, m)、2.69~2.74 (2H, m)、2.23 (3H, s)

【0040】(実施例12~20)実施例11の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表2)。

【0041】

【表2】



実施例	R ₁	R ₂	R ₃	m	融点(°C)	組成式	元素分析(%) 計算値/分析値
12	C ₆ H ₅	H	H	1	144-146	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	C: 75.65 H: 6.95 N: 12.60 75.42 7.03 12.43
13	n-C ₄ H ₉	H	H	1	150-152	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O	C: 76.05 H: 7.25 N: 12.09 75.98 7.25 12.03
14	i-C ₄ H ₉	H	H	1	176-178	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O • 1/10H ₂ O	C: 75.66 H: 7.27 N: 12.03 75.67 7.30 12.04
15	H	H	H	1	172-175	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O • 3/5H ₂ O	C: 72.17 H: 6.44 N: 13.29 72.20 6.32 12.89
16	H	-CH=CH-CH=CH-		1	197-199	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O • 1/5H ₂ O	C: 75.80 H: 6.08 N: 11.53 75.90 6.95 11.27
17	H	CH ₃	CH ₃	1	163- 164.5	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	C: 75.65 H: 6.95 N: 12.60 75.37 7.05 12.43
18	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	194-196	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O	C: 76.42 H: 7.53 N: 11.62 76.25 7.64 11.48
19	CH ₃	H	H	3	154-156	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O	C: 76.05 H: 7.25 N: 12.09 75.96 7.22 11.93
20	t-C ₄ H ₉	H	H	1	136-138	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O • 1/2H ₂ O	C: 74.58 H: 7.62 N: 11.34 74.60 7.46 11.10

【0042】(実施例21) 4-(2-イソプロピル-3-メチル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミドヨージド

【0043】封管中にて4-(2-イソプロピル-1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミド(250 mg, 0.720mmol)、ヨウ化メチル(5.0ml)、アセトン(100 ml)及びエタノール(1.0ml)の混合物を10時間加熱攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶し、0.35gの標題化合物を微黄色針状晶として得た。収率99%。

【0044】融点: 238~239 °C

元素分析値(%) C₂₃H₂₈IN₃Oとして

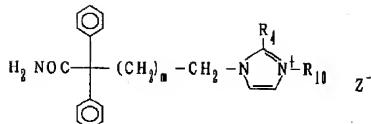
計算値 C: 56.45 H: 5.77 N: 8.59
実測値 C: 56.35 H: 5.64 N: 8.73

【0045】¹H-NMR(d₆-DMSO, δ) 7.64 (1H, s)、7.61 (1H, s)、7.46 (1H, s)、7.31-7.43 (10H, m)、6.88 (1H, s)、3.81-3.88 (5H, m)、3.24-3.30 (1H, m)、2.73-2.78 (2H, m)、1.16 (6H, d, J=7.3Hz)

【0046】(実施例22-26)実施例21の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表3)。

【0047】

【表3】



実施例	R ₄	R ₁₀	m	Z	融点 (°C)	組成式	元素分析 (%) 計算値 / 分析値
22	CH ₃	CH ₃	1	I	214-216	C ₁₁ H ₁₄ IN ₃ O · 1/5H ₂ O	C: 54.15 H: 5.29 N: 9.04 54.02 5.30 9.00
23	CH ₃	CH ₂	1	I	189-192	C ₁₂ H ₁₆ IN ₃ O · 3/5H ₂ O	C: 54.35 H: 5.64 N: 8.64 54.54 5.78 8.24
24	CH ₃	CH ₂ ⊙	1	B r	210-212	C ₁₇ H ₂₀ BrN ₃ O	C: 66.12 H: 5.75 N: 8.57 66.41 5.86 8.68
25	CH ₂	CH ₃	1	I	229- 230.5	C ₁₂ H ₁₆ IN ₃ O	C: 55.59 H: 5.51 N: 8.84 55.32 5.51 8.94
26	n-C ₄ H ₉	CH ₃	1	I	215-216	C ₁₃ H ₁₈ IN ₃ O	C: 56.45 H: 5.77 N: 8.59 56.19 5.83 8.89

【0048】(実施例27) 3-(2-メチル-1-イミダゾリル)-1, 1-ジフェニルプロパノール

【0049】200ml 用二口フラスコ中、アルゴン雰囲気下、0°Cの1.8Mフェニルリチウム溶液50mlに、3-(2-メチル-1-イミダゾリル)プロピオン酸エチル(3.37g, 18.5mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液を加えた。10°Cにて3.5時間攪拌後、室温にて一晩放置した。反応液を水中にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(展開溶媒; 酢酸エチル: エタノール=10: 1)にて精製後、n-ヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、更にエタノールベンゼンから再結晶することにより、320mgの標題化合物を白色針状晶として得た。収率6%。

【0050】融点: 212~214°C

元素分析値(%) C₁₉H₂₀N₂O · 1/10H₂Oとして計算値 C: 77.57 H: 6.92 N: 9.52

実測値 C: 77.66 H: 6.87 N: 9.24

【0051】¹H-NMR(CDCl₃, δ) 7.22-7.44(10H, m)、6.80(1H, s)、6.72(1H, s)、3.79-3.84(2H, m)、2.90(1H, b r

s)、2.64-2.69(2H, m)、2.18(3H, s)

【0052】(実施例28) 3-(2-メチル-1-イミダゾリル)-1, 1-ジフェニルブタノール

【0053】3-(2-メチル-1-イミダゾリル)プロピオン酸エチルの代わりに3-(2-メチル-1-イミダゾリル)酢酸エチル3.60g(18.3mmol)を用いる以外、実施例24と同様にして、標題化合物 600mgを白色結晶として得た。収率11%。

【0054】融点: 168~169°C

元素分析値(%) C₂₀H₂₂N₂O · 1/5H₂Oとして

計算値 C: 77.49 H: 7.28 N: 9.04

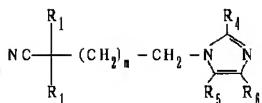
実測値 C: 77.21 H: 7.18 N: 8.90

【0055】¹H-NMR(CDCl₃, δ) 7.19-7.42(10H, m)、6.87(1H, d, J=2.0Hz)、6.85(1H, s)、4.25(1H, 6重線, J=6.2Hz)、2.75(2H, d, J=5.9Hz)、2.52(1H, b r s)、2.00(3H, s)、1.34(3H, d, J=6.9Hz)

【0056】(実施例29) 実施例1の方法に準じ、以下の化合物を合成した(表4)。

【0057】

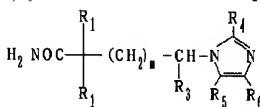
【表4】



実施例	R_1	R_4	R_5	R_6	m	融点(℃) (沸点) 0.8mmHg	組成式	元素分析(%) 計算値/分析値		
								C	H	N
29	F- 	CH ₃	H	H	1	(240) 0.8mmHg	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3$ • 1/20H ₂ O	C : 71.41	H : 5.10	N : 12.42

【0058】(実施例30-33)実施例11の方法に準じ、
以下の化合物を合成した(表5)。

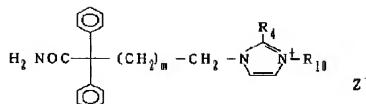
【0059】
【表5】



実施例	R_1	R_3	R_4	R_5	R_6	m	融点(℃)	組成式	元素分析(%) 計算値/分析値		
									C	H	N
30	F- 	H	CH ₃	H	H	1	206- 207.5	$\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$	C : 67.59	H : 5.39	N : 11.82 67.23 5.55 11.63
31		H	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1	147- 148	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ • 1/4H ₂ O	C : 76.38	H : 8.05	N : 10.69 76.28 7.79 10.69
32		H	CH ₃	H	H	4	159- 161	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$	C : 76.42	H : 7.53	N : 11.62 76.29 7.53 11.55
33		CH ₃	CH ₃	H	H	1	146- 150	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$	C : 75.55	H : 6.95	N : 12.68 75.48 7.15 12.51

【0060】(実施例34-53)実施例21の方法に準じ、
以下の化合物を合成した(表6、表7)。

【0061】
【表6】



実施例	R ₄	R ₁₀	m	Z	融点(°C)	組成式	元素分析(%) 計算値/分析値		
							C	H	N
34	CH ₃	n-C ₆ H ₅	1	I	171- 175	C ₂₃ H ₂₁ IN ₃ O + 1/5H ₂ O	C : 56.01 H : 5.81 N : 8.51 56.89 5.68 8.51		
35	CH ₃	n-C ₆ H ₅	1	I	164- 165	C ₂₄ H ₃₀ IN ₃ O	C : 51.26 H : 6.01 N : 8.35 51.08 5.84 8.21		
36	CH ₃	-CH ₂	1	Br	188- 199	C ₂₇ H ₂₇ BrClN ₃ O + 1/5H ₂ O	C : 61.38 H : 5.13 N : 7.95 61.16 5.08 7.91		
37	CH ₃	-CH ₂	1	Br	221- 222	C ₂₇ H ₂₇ BrClN ₃ O	C : 61.73 H : 5.19 N : 8.01 61.54 5.32 7.95		
38	CH ₃	-CH ₂	1	Br	183- 185	C ₂₇ H ₂₇ BrClN ₃ O + 1/2H ₂ O	C : 60.74 H : 5.29 N : 7.87 60.78 5.31 7.41		
39	CH ₃	-CH ₂	1	Br	224- 225	C ₂₈ H ₃₀ BrN ₃ O + 3/10H ₂ O	C : 65.95 H : 6.45 N : 8.24 66.01 5.96 8.17		
40	CH ₃	-CH ₂	1	Br	210- 212	C ₂₈ H ₃₀ BrN ₃ O + 3/10H ₂ O	C : 65.95 H : 6.05 N : 8.24 65.81 5.97 8.02		
41	CH ₃	-CH ₂	1	Br	240- 242	C ₂₈ H ₃₀ BrN ₃ O + 3/10H ₂ O	C : 65.95 H : 6.05 N : 8.24 66.00 6.09 8.28		
42	CH ₃	-CH ₂	1	Br	205- 205	C ₂₇ H ₂₇ BrI ₂ N ₃ O	C : 56.95 H : 4.78 N : 7.34 56.74 4.91 7.61		
43	CH ₃	-CH ₂	1	Br	213- 221	C ₂₇ H ₂₇ BrI ₂ N ₃ O + 3/5J-PrOH	C : 57.14 H : 5.29 N : 6.94 56.88 5.50 6.71		

【0062】

【表7】

実施例	R ₄	R ₁₀	m	Z	融点(℃)	組成式	元素分析(%) 計算値/分析値
44	Cl ₆	-CH ₂ ○F	1	Br	130-141	C ₂₇ H ₂₆ F ₂ BrN ₃ O · 1/2EtOH	C: 61.21 H: 5.37 N: 7.65 61.34 5.52 7.38
45	CH ₃	-CH ₂ ○F	1	Br	206-208	C ₂₇ H ₂₆ F ₂ BrN ₃ O	C: 61.60 H: 4.98 N: 7.98 61.72 5.14 7.96
46	CH ₃	-CH ₂ ○F	1	Br	225-262	C ₂₇ H ₂₆ F ₂ BrN ₃ O	C: 61.60 H: 4.98 N: 7.98 61.38 5.05 7.91
47	CH ₃	-CH ₂ ○F	1	Br	215-217	C ₂₇ H ₂₆ F ₂ BrN ₃ O	C: 61.60 H: 4.98 N: 7.98 61.40 5.21 7.19
48	CH ₃	-CH ₂ ○C ₆ H ₄ C ₆ H ₄	1	Br	213-275	C ₂₇ H ₂₆ BrCl ₂ N ₃ O	C: 57.98 H: 4.49 N: 7.51 57.91 4.75 7.74
49	CH ₃	-CH ₂ ○NO ₂	1	Br	215-217	C ₂₇ H ₂₇ BrN ₄ O ₃	C: 60.57 H: 5.08 N: 10.46 60.56 5.19 10.44
50	CH ₃	-CH ₂ ○C ₆ H ₄	1	Cl	248-249	C ₂₈ H ₃₂ ClN ₃ O	C: 75.92 H: 6.18 N: 8.05 75.54 6.37 7.92
51	CH ₃	-CH ₂ ○	3	Br	155-157	C ₂₉ H ₃₂ BrN ₃ O · 1/10H ₂ O	C: 65.96 H: 6.24 N: 8.08 65.76 6.21 7.97
52	CH ₃	-CH ₂ ○Cl	3	Br	205-207	C ₂₉ H ₃₁ BrClN ₃ O	C: 62.38 H: 5.70 N: 7.53 62.21 5.90 7.24
53	CH ₃	-CH ₂ ○	2	Br	171-173	C ₂₈ H ₃₀ BrN ₃ O · 1/2H ₂ O	C: 65.50 H: 6.19 N: 8.18 65.37 6.12 8.10

【0063】

【発明の効果】実験例

【0064】1. 摘出モルモット回腸及び心房に対する抗コリン作用
 ハートレー系雄性モルモットの後頭部を打撲後、頸動静脈より脱血し、直ちに心臓及び盲腸直近の回腸部を摘出した。回腸は、長さ約3cmの小片として、マグヌス管内に1gの負荷をかけて懸垂し、標本の反応を等張性に記録した。栄養液はタイロード液を用い、O₂ : 95%、CO₂ : 5%の混合ガスを通気し、液温は32°Cとした。アセチルコリンは累積的に投与し、試験化合物は10分前に処置した。試験化合物の親和性は回腸の場合と同様にして求めた。結果を表8に示す。

処理した。試験化合物の親和性(PA₂)は、シルド法(Arunlakshana, O., and Schild, H.O. (1959) Brit. J. Pharmacol., 14 48-58)により求めた。分離した心房はマグヌス管内に0.5gの負荷をかけて懸垂し、標本の反応を等尺性に記録した。栄養液はタイロード液を用い、O₂ : 95%、CO₂ : 5%の混合ガスを通気し、液温は32°Cとした。アセチルコリンは累積的に投与し、試験化合物は10分前に処置した。試験化合物の親和性は回腸の場合と同様にして求めた。結果を表8に示す。

【0065】

【表8】

実施例番号	抗コリン活性 (pA_2)	
	回腸	心房
7	8. 95	8. 21
8	8. 17	7. 08
11	10. 16	8. 88
14	9. 17	7. 73
アトロビン	8. 67	8. 91
オキシブチニン	8. 44	8. 39

【0066】本発明の化合物は、心臓のムスカリ受容体よりも、回腸のムスカリ受容体に対し、より選択性を示した。特に実施例8、11、14等の化合物は、10倍以上上の選択性を示した。

【0067】2. 律動的膀胱収縮に対する作用

ウィスター系雄性ラットをハロタン麻酔下、背位に固定し、腹部正中切開により露出させた膀胱の頂部からバルーン付きカテーテルを挿入し、中着縫合した。縫合した上位腹部からカテーテルを導出し、三方活栓を連結、一方にはシリジンを、他方には膀胱内圧測定用の圧トランステューサーを連結した。バルーン内には約0.1~0.3mlの蒸留水を注入し、惹起された律動的膀胱収縮が安定した振幅を示すことを確認した後、試験化合物を、予め留置したカテーテルを介して、十二指腸内に投与した。抑制効果は律動的膀胱収縮の振幅の減少から評価した。本発明化合物は、0.05mg/kg以上で抑制効果を示した。

【0068】3. ベサネコール誘発の下痢に対する作用
アイシーアール系雄性マウスに試験化合物を経口投与し、0.5時間後ベサネコール20mg/kgを皮下投与した。この時発現する下痢症状を0.5時間後まで観察した。本発明化合物は、0.06mg/kg以上で下痢の発現を抑制した。

【0069】4. 摘出モルモット気管に対する抗コリン作用
ハートレイ系雄性モルモットの後頭部を打撲後、大腿部より脱血し、直ちに気管を摘出した。摘出した気管は、

軟骨1~2個分のリング標本としてマグヌス管に1gの負荷をかけて懸垂し、標本の反応を等尺性に記録した。栄養液はタイロード液を用い、O₂:95%、CO₂:5%の混合ガスを通氣し、液温は37°Cとした。アセチルコリンは累積的に投与し、試験化合物は10分間前処理した。試験化合物の親和性 (pA_2) はシルド法 (Arunladasana, O. and Schild, H.O. (1959), Brit. J. Pharmacol., 14, 48-58) もしくはヴァン・ロッサム法 (van Rossen, J.M. (1963), Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 143, 299-330) により求めた。結果を表9に示す。

【0070】

【表9】

実施例番号	抗コリン活性 (pA_2)	
	気管	心房
44	8. 28	7. 54
50	8. 34	7. 52
51	8. 34	7. 70
イプラトロビウム	8. 85	8. 82

【0071】本発明の化合物は、心臓のムスカリ受容体よりも、気管のムスカリ受容体に対し、より選択性を示した。

【0072】以上のことから、本発明化合物は、過敏性腸症候群、頻尿、尿失禁及び慢性気道閉塞性疾患の治療等の医薬用途に有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁶ C 07 D 233/61 235/08 409/06 409/14	識別記号 103	府内整理番号 235	F I	技術表示箇所
--	-------------	---------------	-----	--------